

⑤

Int. Cl.:

C 07 d, 27/56

C 07 d, 5/30

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑥

Deutsche Kl.: 12 p, 2  
12 q, 24

⑩

# Offenlegungsschrift 2 159 362

⑪

Aktenzeichen: P 21 59 362.4

⑫

Anmeldetag: 30. November 1971

⑬

Offenlegungstag: 14. Juni 1973

Ausstellungsriorität: —

⑭

Unionspriorität

⑮

Datum:

—

⑯

Land:

—

⑰

Aktenzeichen:

—

⑲

Bezeichnung:

Nitrofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung  
sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

⑳

Zusatz zu:

—

㉑

Ausscheidung aus:

—

㉒

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

Vertreter gem. § 16 PatG: —

㉓

Als Erfinder benannt:

Scheer, Martin, Dr., 5600 Wuppertal;  
Berendes, Otto, Dr., 4047 Dormagen

DT 2 159 362

# FARBENFABRIKEN BAYER AG

2159362

LEVERKUSEN-Bayerwerk

29. Nov. 1971

Zentralbereich

Patente, Marken und Lizenzen

S/Kä/Wk

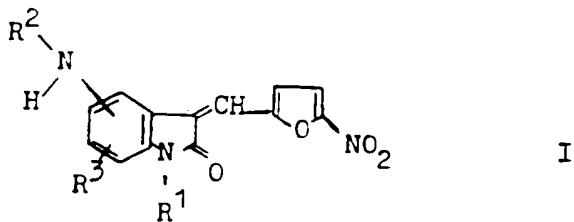
Ib (Pha)

## Nitrofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel

Die vorliegende Erfindung betrifft neue Nitrofuranderivate, Verfahren zu ihrer Herstellung sowie ihre Verwendung als Arzneimittel, insbesondere als antimikrobielle Chemotherapeutika.

Es ist bereits bekannt geworden, daß am Indolstickstoff unsubstituierte, sowie am Indolstickstoff acylierte 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidene)-oxindole bakterizide Eigenschaften besitzen (vgl. belgische Patentschrift Nr. 570478). Die neuen Nitrofuranderivate zeigen jedoch eine erheblich höhere Wirksamkeit und eine geringere Toxizität als die bekannten Stoffe.

Es wurde gefunden, daß die neuen Nitrofuranderivate der Formel (I)



Le A 13 629

- 1 -

309824/1119

2159362

in welcher

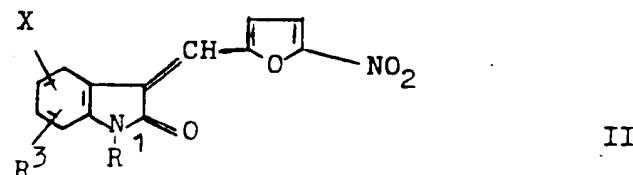
$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest stehen und

$R^3$  für Wasserstoff, Alkyl oder Halogen steht

und deren Salze starke chemotherapeutische insbesondere antibakterielle und antimykotische Eigenschaften aufweisen.

Weiterhin wurde gefunden, daß man Nitrofuranderivate der Formel I und deren Salze erhält, wenn man

a) 3-(5'-Nitro-2'-furyliden)-oxindolderivate der Formel (II)



in welcher

$R^1$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben und

$X$  einen durch Hydrolyse in die  $-NHR^2$ -Gruppe, worin  
 $R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat, überführbaren Rest bedeutet,

in bekannter Weise hydrolysiert und aus dem erhaltenen Salz gegebenenfalls die freie Base herstellt und die freie Base gegebenenfalls in ein Salz umwandelt oder

b) Amino-oxindole der Formel (III)

Le A 13 629

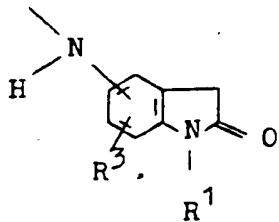
- 2 -

309824 / 1119

2159362

R<sup>2</sup>

3



III

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebene Bedeutung haben,

mit 5-Nitrofurfural oder einem seiner reaktionsfähigen funktionellen Derivate in Gegenwart eines mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittels bei Temperaturen zwischen etwa 80 und etwa 150° C in Gegenwart einer starken Säure kondensiert und gegebenenfalls aus dem erhaltenen Salz in üblicher Weise die Base freisetzt und gegebenenfalls aus der freien Base nach bekannten Methoden ein Salz herstellt.

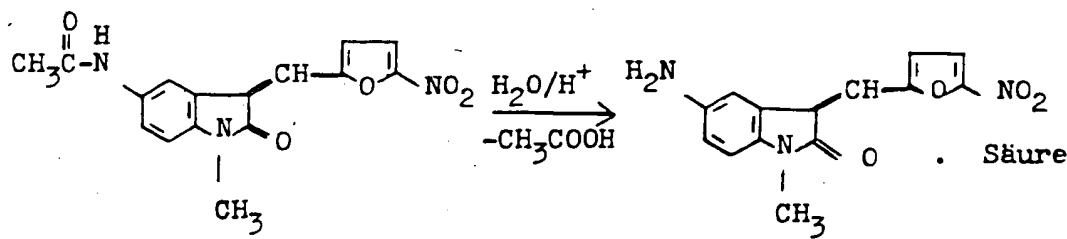
Überraschenderweise zeigen die erfindungsgemäßen Nitrofuran-derivate der Formel I und deren Salze eine erheblich höhere Wirksamkeit und eine geringere Toxizität als die aus dem Stand der Technik bekannten Nitrofuranderivate (insbesondere als die der belgischen Patentschrift Nr. 57 0478). Die erfindungsgemäßen Stoffe stellen somit eine Bereicherung der Pharmazie dar.

Verwendet man das 3-(5'-Nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-5-acylamino-oxindol als Ausgangsstoff, so kann der Reaktionsablauf (Verfahren a) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:

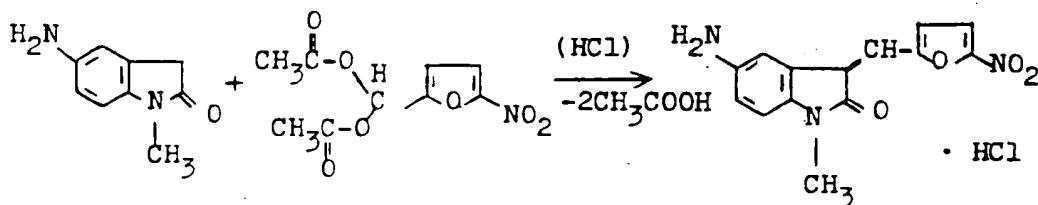
Le A 13 629

- 3 -

304524 / 1119



Verwendet man 5-Amino-1-N-methyloxindol und 5-Nitrofurfuraldiacetat als Ausgangsstoffe, so kann der Reaktionsablauf (Verfahren b) durch das folgende Formelschema wiedergegeben werden:



In den Formeln II und III stehen als gegebenenfalls substituierte aliphatische oder cycloaliphatische Reste  $\text{R}^1$  und  $\text{R}^2$  vorzugsweise geradkettige oder verzweigte Alkylreste mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 - 4 Kohlenstoffatomen, geradkettige oder verzweigte Alkenyl- oder Alkinylreste mit vorzugsweise 2 bis 6, insbesondere 2 bis 4 Kohlenstoffatomen und Cycloalkyl- oder Cycloalkenylreste mit vorzugsweise 3 bis 7, insbesondere 5 oder 6 Kohlenstoffatomen.

Als aliphatische oder cycloaliphatische Reste  $R^1$  und  $R^2$  seien beispielhaft der Methyl-, Äthyl-, n- und iso-Propyl, n-, iso- und tert.-Butylrest, der Äthenyl-, Propenyl-(1)- und Propenyl-(2)-Rest, der Äthinyl-, Propinyl-(1)- und Propinyl-(2)-Rest, der Cyclopropyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl- und Cycloheptylrest, der Cyclohexenyl- und Cycloheptenylrest aufgeführt.

Die gegebenenfalls substituierten aliphatischen und cycloaliphatischen Reste  $R^1$  und  $R^2$  können einen oder mehrere gleiche oder verschiedene vorzugsweise 1 oder 2 Substituenten tragen.

Als Substituenten seien beispielsweise Halogenatome, Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise Chlor und Brom, Alkoxy- und Alkylmercaptogruppen mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie z. B. Methoxy-, Äthoxy-, n- und iso-Propyloxy-, n-, iso- und tert.-Butyloxygruppen, Methylmercapto-, Äthylmercapto-, n- und iso-Propylmercapto-, n-, iso- und tert.-Butylmercaptogruppen, die Cyanogruppe sowie die Hydroxygruppe aufgeführt.

$R^1$  steht vorzugsweise für die Methylgruppe und  $R^2$  steht vorzugsweise für Wasserstoff oder die Methylgruppe.

Die Alkylgruppe  $R^3$  enthält vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatome. Beispielhaft seien der Methyl-, Äthyl-, n- und iso-Propyl-, n-, iso- und tert.-Butylrest genannt.

Halogen  $R^3$  steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, vorzugsweise für Chlor und Brom.

Bevorzugt steht  $R^3$  für Wasserstoff.

Die Gruppe X in Formel II und die Gruppe  $NHR^2$  in Formel III stehen vorzugsweise in 5-Stellung

Le A 13 629

Als ein durch Hydrolyse in die  $-NHR^2$ -Gruppe überführbarer Rest X stehen vorzugsweise der  $-NR^2$ -Acylrest mit vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen im Acylrest, insbesondere der Acetylrest, der  $-NR^2$ -Alkylsulfonylrest mit vorzugsweise 1 bis 4, insbesondere 1 oder 2 Kohlenstoffatomen wie z. B. der  $-NR^2-SO_2-CH_3$ -Rest und der  $-NR^2-SO_2-C_2H_5$ -Rest, der  $-NR^2$ -Arylsulfonylrest, wobei als Arylrest vorzugsweise ein gegebenenfalls substituierter Phenylrest steht. Der Arylrest kann einen oder mehrere, vorzugsweise 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Substituenten tragen. Als Substituenten im Arylrest stehen vorzugsweise Alkylgruppen mit vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, Halogenatome (Fluor, Chlor, Brom und Jod), vorzugsweise Fluor, Chlor und Brom oder die Nitrogruppe. Als Beispiel für den  $-NR^2-SO_2$ -Arylsulfonylrest sei der p-Toluolsulfonylrest genannt.  $R^2$  hat jeweils die oben angegebene Bedeutung.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Nitrofuranderivate der Formel II sind bekannt bzw. nach bekannten Methoden erhältlich (vgl. belgische Patentschrift 570 478).

Als Beispiele seien genannt:

3-(5'-Nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-5-acetylamino-oxindol,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidene)-1-N-ethyl-5-acetylamino-oxindol,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-4-acetylamino-oxindol,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-5-methylsulfonylamino-oxindol,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidene)-1-N-methyl-5-p-toluolsulfonylamino-oxindol,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidene)-1-N-ethyl-5-p-toluolsulfonylamino-oxindol,

Als Hydrolysemittel werden beim Verfahren a) vorzugsweise wässrige Mineralsäuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, wie z. B. Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure oder starke organische Säuren, wie z. B. Methansulfonsäure, vorzugsweise in Gegenwart von Wasser eingesetzt.

Als Verdünnungsmittel kommen bei den Verfahren a) und b) alle inerten organischen vorzugsweise mit Wasser mischbaren Lösungsmittel in Frage. Hierzu gehören vorzugsweise niedere aliphatische Alkohole mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen wie z. B. Methanol, Äthanol, Propanol, Butanol, Glykole und Derivate, wie z. B. Methylglykol, Äthylglykol, Diäthylenglykolumonomethyläther und niedere aliphatische Carbonsäuren mit vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatomen wie z. B. Eisessig.

Die Reaktionstemperaturen können bei den Verfahren a) und b) in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen arbeitet man zwischen etwa 50 bis etwa 150° C, vorzugsweise 80 bis 110° C.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens a) kann der je Mol Nitrofuranderivat eingesetzte Anteil des Hydrolysemittels weitgehend variiert werden. Vorzugsweise werden 1 bis 20, insbesondere 5 bis 10 Äquivalente Säure eingesetzt.

Die erfindungsgemäß verwendbaren Amino-oxindole der Formel III sind bereits bekannt oder nach bekannten Methoden erhältlich (vgl. insbesondere belgische Patentschrift 570 478).

Als Beispiele seien genannt:

5-Amino-1-N-methyl-oxindol  
5-Methylamino-1-N-methyl-oxindol  
5-Äthylamino-1-N-methyl-oxindol  
5-Propylamino-1-N-methyl-oxindol  
5-iso-Propylamino-1-N-methyl-oxindol  
5-Amino-1-N-äthyl-oxindol

Das erfindungsgemäße Verfahren b) wird in Gegenwart von starken anorganischen oder organischen Säuren vorgenommen. Als erfindungsgemäß verwendbare starke Säuren seien beispielhaft aufgeführt:

Halogenwasserstoffsäuren, wie z. B. die Chlor-, Brom- und Jodwasserstoffsäure, aliphatische, aromatische und araliphatische Sulfonsäuren wie niedere Alkylsulfonsäuren mit vorzugsweise 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, z. B. Methansulfonsäure und Äthansulfonsäure, Benzolsulfonsäuren, z. B. Benzolsulfonsäure, Benzo-disulfonsäure, Naphthalinsulfonsäuren, wie z. B. Naphthalinsulfonsäure, 1,5-Naphthalin-disulfonsäure, Toluolsulfonsäuren, z. B. p-Toluolsulfonsäure.

Die Zahl der Äquivalente der Säure je Mol der eingesetzten Verbindungen der Formel III kann in einem größeren Bereich variiert werden. Im allgemeinen werden 1 bis 20, vorzugsweise 2 bis 10, insbesondere 1 bis 5 Äquivalente der Säure je Mol der eingesetzten Verbindungen der Formel III verwendet.

Bei der Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens b) setzt man auf 1 Mol der Verbindungen der Formel III vorzugsweise etwa 1 Mol 5-Nitrofurfural oder eines seiner reaktionsfähigen Derivate ein.

Als reaktionsfähiges funktionelles Derivat des 5-Nitrofurfural sei beispielhaft das 5-Nitrofurfuraldiacetat genannt.

Die nach den Verfahren a) und b) erhaltenen Salze der Verbindungen der Formel I scheiden sich meist aus dem Reaktionsgemisch kristallin ab. Die Kristalle werden abgesaugt und gewaschen und gegebenenfalls nach den üblichen Methoden gereinigt und in üblicher Weise gegebenenfalls in die freien Basen übergeführt und in üblicher Weise gegebenenfalls in Salze umgewandelt.

Als neue Wirkstoffe seien im einzelnen genannt:

3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol-hydrochlorid,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol-hydrobromid,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol-methansulfonat,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol-toluolsulfonat,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-methylamino-oxindol-hydrochlorid,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-äthyl-5-amino-oxindol-hydrochlorid,  
3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-propyl-5-methylamino-oxindol.

Die neuen Wirkstoffe (freien Basen und Salze) weisen starke chemotherapeutische, insbesondere antibakterielle und antimykotische Wirkungen auf. Ihre Wirksamkeit erstreckt sich auf grampositive und gramnegative Bakterien, wobei beispielhaft folgende Bakterienfamilien, Bakteriengattungen und Bakterienarten genannt seien: Enterobacteriaceae, z. B. Escherichia, insbesondere Escherichia coli, Klebsiella, insbesondere Klebsiella pneumoniae, Proteus, insbesondere Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morganii, Proteus rettgeri und Salmonella, insbesondere Salmonella typhi murium, Salmonella enteritidis; aus der Familie der Pseudomonadaceae, z. B. Pseudomonas aeruginosa; aus der Familie der Micrococcaceae, z. B. Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis; aus der Familie der Streptococcaceae, z. B. Streptococcus pyogenes, Streptococcus faecalis (Enterococcus); aus der Familie der Mycoplasmataceae, z. B. Mycoplasma pneumoniae, M. arthritidis.

Als Pilze seien Hefen, Schimmelpilze, Dermatophyten und dimorphe Pilze genannt.

Beispielhaft seien aufgeführt:

Candida, z. B. Candida albicans, Cryptococcus, Aspergillus, z. B. Aspergillus niger, Trichophyton, z. B. Trichophyton mentagrophytes, Penicillium comune, Microsporon, z. B. Microsporon feline. Weiterhin seien als Erreger beispielhaft noch Aprolegnia parasitica und Aeromonas liquefaciens aufgeführt.

Die ausgezeichnete und breite antibakterielle Wirksamkeit der neuen Nitrofuranderivate ermöglicht ihren Einsatz sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin, wobei sie sowohl zur Prophylaxe zur Verhütung von bakteriellen Infektionen aber auch zur Behandlung bereits eingetretener bakterieller Infektionen verwendet werden können.

Als Indikationen für den humanmedizinischen Bereich seien beispielhaft Infektionen der Mundhöhle, Vagina, Pyodermien, Abszesse, Wundeiterungen und intestinale Infektionen genannt.

Für den veterinärmedizinischen Bereich stellen z. B. Pyodermien, Abszesse, Wundeiterungen, intestinale Infektionen, intrauterine Infektionen und die Mastitis des Rindes typische Indikationen dar.

Die neuen Wirkstoffe können in bekannter Weise in die üblichen Formulierungen übergeführt werden.

Sie können entweder als solche oder aber in Kombination mit inerten, nichttoxischen pharmazeutisch annehmbaren festen, halbfesten oder flüssigen Trägerstoffen zur Anwendung gelangen. Als Darreichungsform in Kombination mit verschiedenen inerten nichttoxischen Trägerstoffen kommen Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, wässrige Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, nicht wässrige Emulsionen, Suspensionen und Lösungen, Sirupe, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder, Sprays und dergleichen in Betracht. Der Begriff "Trägerstoff" umfaßt feste, halbfeste und flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel.

Die therapeutisch wirksame Verbindung oder Verbindungen sollen vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 90 Gewichtsprozent der Gesamtmasse vorhanden sein.

Als feste, halbfeste oder flüssige Trägerstoffe seien beispielweise aufgeführt:

Wasser, nichttoxische organische Lösungsmittel, wie Paraffine (z. B. Erdölfraktionen), pflanzliche Öle (z. B. Erdnuß-/Sesamöl), Alkohole, (z. B. Äthylalkohol, Glycerin), Glykole (z. B. Propylenglykol, Polyäthylenglykol); natürliche Gesteinsmehle (z. B. Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide), synthetische Gesteinsmehle (z. B. hochdisperse Kieselsäure, Silikate), Zucker (z. B. Roh-, Milch- und Traubenzucker); Emulgiermittel, wie nichtionogene und anionische Emulgatoren (z. B. Polyoxyäthylenfettsäureester, Polyoxyäthylenfettalkoholäther, Alkylsulfonate und Arylsulfonate), Dispergiermittel (z. B. Lignin, Sulfitablaugen, Methylcellulose, Stärke und Polyvinylpyrrolidon) und Gleitmittel (z. B. Magnesiumstearat, Talkum, Stearinäure und Natriumlaurylsulfat).

Diese Stoffe können bei der Formulierung einzeln oder aber in Kombination verwendet werden.

Im Falle der oralen Anwendung können Tabletten, Dragees, Kapseln, Granulate, Lösungen und dergleichen selbstverständlich außer den genannten Trägerstoffen auch Zusätze, wie Natriumcitrat und Dicalciumphosphat, Süßstoffe, Farbstoffe und/oder geschmacksverbessernde Stoffe enthalten.

Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen, die aus einer oder mehreren Verbindungen der Formel (I) und/oder deren Salzen bestehen oder wenigstens eine der Verbindungen der Formel (I) und/oder deren Salze enthalten, wobei der Wirkstoff in Form von Dosierungseinheiten vorliegt.

Dies bedeutet, daß die Zubereitung in Form einzelner Teile vorliegt, von denen jeder eine Dosierungseinheit oder 2, 3 oder 4 Dosierungseinheiten oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer

Dosierungseinheit enthält. Falls es für die Applikation zweckmäßig sein sollte, können die Zubereitungen auch aus anderen Vielfachen oder Bruchteilen einer Dosierungseinheit bestehen oder andere Vielfache oder Bruchteile einer Dosierungseinheit enthalten.

Die neuen Verbindungen können in den Formulierungen auch in Mischung mit anderen bekannten Wirkstoffen vorliegen.

Die neuen Wirkstoffe können in üblicher Weise angewendet werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können lokal, oral und/oder parenteral appliziert werden. Sie können in geeigneter Zubereitung in Körperhöhlen eingebracht werden (z. B. intrauterin, intramammär).

Im allgemeinen hat sich als vorteilhaft erwiesen, bei oraler Gabe Mengen von etwa 20 bis etwa 100, vorzugsweise 50 bis 75 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei intrauteriner Applikation werden vorzugsweise Mengen von etwa 500 bis etwa 1000 und bei intramammärer Applikation vorzugsweise Mengen von etwa 100 mg verwendet. Gegebenenfalls kann es jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objektes, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Formulierung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß.

Für die Applikation in der Human- und Veterinärmedizin ist der gleiche Dosierungsspielraum vorgesehen.

Lokal kann die Applikation in Form geeigneter Zubereitungen erfolgen, die z. B. 0,1 % Wirkstoff enthalten.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre Salze können auch als Futtermittelzusatz zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterauswertung in der Tierhaltung, insbesondere bei der Aufzucht von Jungvieh, wie z.B. Kälbern, Ferkeln, Küken und bei der Haltung von Mastvieh, wie z. B. Rindern, Schweinen usw. verwendet werden.

Die Applikation der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über das Futter und/oder das Trinkwasser. Die Wirkstoffe können aber auch in Futterkonzentraten, sowie in Vitamine- und/oder Mineralsalze enthaltenden Zubereitungen verwendet werden.

Die neuen Verbindungen werden dem Futter in einer Konzentration von vorzugsweise etwa 1 bis etwa 10 ppm zugefügt.

Die Vermischung mit dem Futter oder den Futterkonzentraten und den übrigen Futterzubereitungen erfolgt nach den üblichen Methoden.

Im Kükenfütterungsversuch könnte gegenüber einer mit normalem Futter gefütterten Kontrollgruppe bei der mit einem die neuen Wirkstoffe enthaltenden Futter gefütterten Versuchsgruppe eine zusätzliche Gewichtszunahme von 4 bis 8 % gefunden werden.

2159362

AS

Die starke antimikrobielle Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I und ihrer Salze ist aus den folgenden *in vitro*- und *in vivo*-Versuchen ersichtlich:

1. *In vitro*-Versuche (Tabellen 1 - 3):

Die Prüfung der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) der grampositiven und gramnegativen Bakterien erfolgte im Klein-Medium (Fleisch-Extrakt, Pepton, Dextrose, pH 7,1) bei einer Bebrütungstemperatur von 37° C und einer Bebrütungsdauer von 24 Stunden, wobei die Keimeinsaat  $10^4$  Keime je ml Nährmedium betrug.

Die MHK-Werte für Mykoplasmen wurden im PPLO-Medium (Beef heart for infusions 50 g, Peptone 10 g, NaCl 5 g und Dextrose und Pferdeserumzusatz) bei einer Bebrütungstemperatur von 37° C und einer Bebrütungsdauer von 48 bis 72 Stunden bestimmt, wobei die Keimeinsaat  $10^7$  Keime/ml betrug.

Bei Hefen und Pilzen wurden die MHK-Werte in 1 % Dextrose-Fleischwasser-Bouillon, bzw. In Sabourand-Bouillon (pH 6,5) bei einer Bebrütungstemperatur von 28° C und einer Bebrütungsdauer von 72 bis 96 Stunden bestimmt, wobei die Keimeinsaat  $10^5$  bzw.  $10^3$  Keime je ml betrug.

Le A 13 629

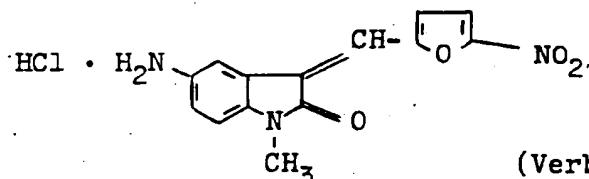
- 15 -

309824/1119

## T a b e l l e 1

Minimale Hemmkonzentration (MHK) (in  $\gamma$ /ml. Nährmedium)

Testverbindung



(Verbindung aus Beispiel 1)

Keimart	Anzahl der Stämme	MHK
Escherichia coli	11	0,05 - 0,8
Klebsiella pneumoniae	10	0,2 - 3,12
Pseudomonas aeruginosa	10	0,2 - 6,25
Salmonella (verschiedene Spezies)	10	0,1 - 1,56
Proteus vulgaris	5	0,4 - 0,8
Proteus mirabilis	5	0,2 - 0,8
Proteus morgani	5	0,1 - 0,4
Proteus rettgeri	5	0,1 - 0,8
Staphylococcus aureus	14	0,01 - 0,1
Streptococcus (verschiedene Spezies) (auch Enterococcen)	5	0,1 - 0,2
Mykoplasmen (verschiedene Spezies)	5	< 0,1 - 0,8
Candida albicans	1	10,0 (mit und ohne Serum)
Trichophyton mentagrophytes	1	4,0 (ohne Serum) 10,0 (mit Serum)
Aspergillus niger	1	< 1,0 (ohne Serum) 10,0 (mit Serum)

Le A 13 629

- 16 -

309824/1119

2159362

T a b e l l e 1 (Fortsetzung)

Keimart	Anzahl der Stämme	MHK
Penicillium commune	1	40,0
Microsporum felineum	1	10,0
Saprolegnia parasitica *)	1	10,0
Aeromonas liquefaciens *)	1	0,2

\*) Diese Keime sind Erreger von Fischkrankheiten.

Nach vorläufigen pharmakokinetischen Untersuchungen werden die Präparate nach oraler Gabe nur wenig resorbiert.

Le A 13 629

- 17 -

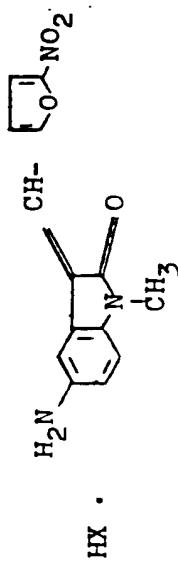
309824/1118

2159362

18

T a b e l l e 2

Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) in  $\mu$ /ml Nährmedium  
Testverbindungen:



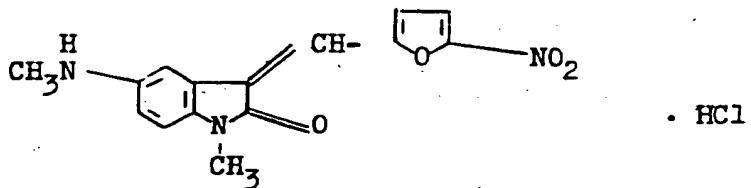
Keimart	Anzahl der Stämme	X = Br (Beispiel 3)	X = $\text{CH}_3\text{-SO}_3$ (Beispiel 34)	X = $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$ (Beispiel 15)
Escherichia coli	2	0,8	0,4	0,8
Pseudomonas aeruginosa	2	0,2 - 50	0,1 - 3,12	0,4 - 6,25
Klebsiella pneumoniae	2	1,56 - 3,12	0,4	0,8 - 1,56
Staphylococcus aureus	2	0,4	< 0,1	< 0,1
Streptococcus	2	0,4 - 3,12	0,1 - 0,2	0,1 - 0,4
Mykoplasmen (verschiedene Spezies)	3	< 0,2	< 0,1 - 0,4	< 0,1 - 0,8
Aeromonas liquefaciens	1	0,4	0,1	0,2

Le A 13 629

309824 / 1119

## T a b e l l e 3

Minimale Hemmkonzentrationen (MHK) in  $\gamma/ml$  Nährmedium  
Testverbindung:



(Verbindung aus Beispiel 10)

Keimart	Anzahl der Stämme	MHK
Escherichia coli	2	50 - 100
Pseudomonas aeruginosa	2	6,25 - 100
Klebsiella pneumoniae	2	100
Staphylococcus aureus	2	0,4
Streptococcus pyogenes	1	1,56
Streptococcus faecalis	1	>100

## 2. In vivo-Versuche

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine außerordentlich geringe Toxizität, wie aus der Tabelle 4 ersichtlich ist:

Tabelle 4

Verbindung aus Beispiel	DL <sub>50</sub> mg/kg (orale Applikation an der weißen Maus)
1	> 2000
4	> 2000
5	> 2000

### Beispiele für die gute antimikrobielle Wirksamkeit in vivo:

1. Mehrere Probanden erhielten 1 ml einer 1 %igen Lösung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf die Handflächen verrieben. Die Keimauszählung der normalen Hautflora vor und 10 Minuten nach der Präparateeinwirkung zeigte folgendes Ergebnis:

Verbindung aus Beispiel	vor	Ausgezählte Keime nach 10 Min.
1	10 <sup>7</sup> /10 <sup>4</sup> /10 <sup>4</sup> /10 <sup>3</sup>	10 <sup>1</sup> /10 <sup>1</sup> /10 <sup>1</sup> /10 <sup>1</sup>
4	10 <sup>5</sup> /10 <sup>4</sup> /10 <sup>3</sup> /10 <sup>4</sup>	10 <sup>1</sup> /10 <sup>1</sup> /10 <sup>1</sup> /10 <sup>1</sup>
5	10 <sup>6</sup> /10 <sup>7</sup> /10 <sup>5</sup> /10 <sup>4</sup>	10 <sup>2</sup> /10 <sup>2</sup> /10 <sup>1</sup> /10 <sup>1</sup>

2. In Ermangelung eines Enteritis-Infektionsmodells mußten ebenfalls Keimauszählungen an der normalen, physiologischen Darmflora vorgenommen werden.

Weiße CF<sub>1</sub>-Mäuse erhielten 3 x am Tage in Abständen von 2,5 Stunden die jeweiligen Präparate in einer Dosierung von 100 mg/kg oral appliziert.

Vor Gabe der Präparate und 24 Stunden post applicationem wurden Keimzählungen aus dem Mäusekot durchgeführt.

Ergebnis: Bei allen Präparaten trat eine Keimreduzierung von  $10^6$  bis  $10^9$  Keimen/g Kot auf  $10^2$  bis  $10^4$  Keimen/g Kot auf.

Keimzählg.

Le A 13 629

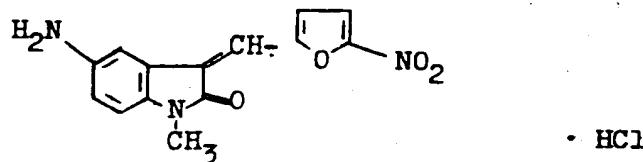
- 21 -

309824/1119

Die Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen sei an Hand der folgenden Beispiele erläutert:

Beispiel 1:

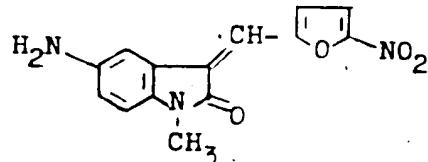
16,3 g (0,05 Mol)



3-(5'-Nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-5-acetamino-oxindol werden in 150 ml Methylglykol in Gegenwart von 50 ml konzentrierter Salzsäure 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die anfangs braunrote Farbe der ausgefallenen Kristalle verwandelt sich in ziegelrot. Nach dem Erkalten werden die Kristalle abgesaugt, mit Methylglykol und Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 13,6 g (85 % der Theorie) des Hydrochlorids des 3-(5'-Nitro-2'-furylidene)-1-N-methyl-5-amino-oxindols. Der Schmelzpunkt der Verbindung liegt über 300° C.

Beispiel 2:

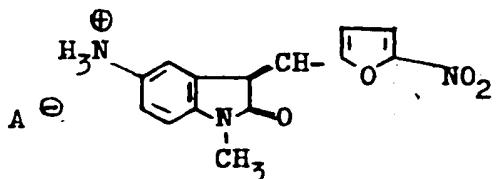
Aus dem gemäß Beispiel 1 erhaltenen Salz



lässt sich das freie Amin in folgender Weise gewinnen: Man suspendiert das Salz in Methanol oder Äthanol und setzt eine wäßrige Lösung von Natriumhydrogencarbonat oder besser von Triäthylamin zu, bis die Lösung einen pH-Wert von 7 bis 8 zeigt. Man röhrt einige Zeit bei Zimmertemperatur (etwa 15 bis

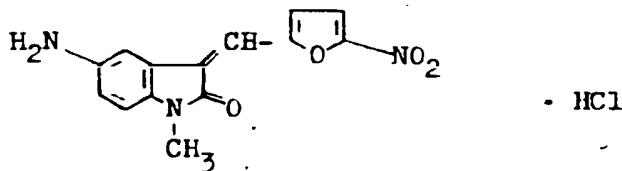
25° C) und saugt dann die schwarzen leicht grünlich schimmern-den Kristalle ab. Das 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol schmilzt bei 201 bis 203° C unter Zersetzung.

In üblicher Weise werden aus 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol und entsprechenden Säuren die folgen-den Salze erhalten:



Beispiel	Säure	$A^{\ominus}$	Schmp. (° C)
3	HBr	Br	>300
4	$CH_3-SO_3H$	$CH_3-SO_3$	>300
5	$CH_3C-\text{C}_6\text{H}_4-SO_3H$	$CH_3C-\text{C}_6\text{H}_4-SO_3$	214 - 218

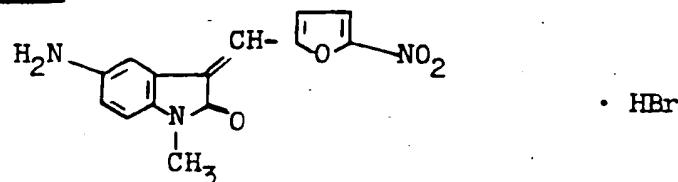
Beispiel 6:



8,1 g (0,05 Mol) 5-Amino-1-N-methyl-oxindol werden in 160 ml Äthanol mit 40 ml konzentrierter Salzsäure versetzt. Dazu gibt man 0,05 Mol (12,2 g) 5-Nitrofurfuraldiacetat und erhitzt auf dem Wasserbad 1 Stunde unter Rückfluß. Der ziegel-rote Kristallbrei wird nach dem Abkühlen abgesaugt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Man erhält 15 g (93,5 % der

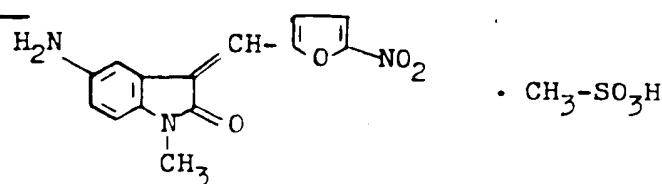
Theorie) des Hydrochlorids des 3-(5'-Nitro-2'-furylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindols mit einem Schmelzpunkt von  $>300^{\circ}\text{ C}$ .

Beispiel 7:



8,1 g (0,05 Mol) 5-Amino-1-N-methyl-oxindol werden in 100 ml Äthanol mit 15 ml konzentrierter Bromwasserstoffsäure versetzt. Es entsteht ein dichter Niederschlag des 5-Amino-1-N-methyl-oxindol-hydrobromids. Dazu gibt man 12,2 g (0,05 Mol) 5-Nitrofurfuraldiacetat und erhitzt unter Rühren zum Sieden. Unter allmählicher Rotfärbung bildet sich eine klare Lösung. Bald danach fallen feine rote Kristalle aus. Es wird 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt, abgekühlt, abgesaugt und der Niederschlag mit Äthanol und Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält 14,6 g (80 % der Theorie) 3-(5'-Nitro-2'-furylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol-hydrobromid vom Schmelzpunkt  $>300^{\circ}\text{ C}$ .

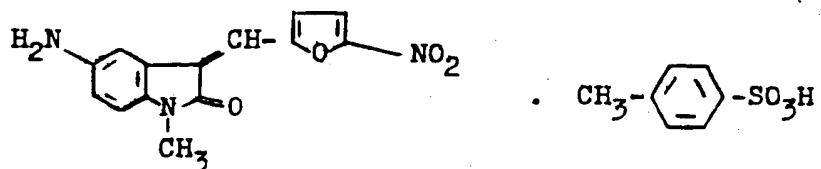
Beispiel 8:



16,2 g (0,1 Mol) 5-Amino-1-N-methyl-oxindol werden in 150 ml Äthanol mit 20 g (0,21 Mol) Methansulfinsäure versetzt. Es entsteht ein Kristallbrei. 25 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural-

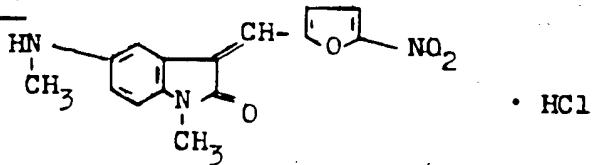
diaoacetat werden zugegeben und der Ansatz 2 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Unter Rotfärbung fallen Kristalle aus. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Man erhält 33,8 g (89 % der Theorie) 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol-methansulfonat vom Schmelzpunkt  $> 300^\circ \text{ C}$ .

Beispiel 9:



16,1 g (0,1 Mol) 5-Amino-1-N-methyloxindol werden in 300 ml Äthanol mit 52,5 g (0,3 Mol) p-Toluolsulfinsäure versetzt. Anschließend trägt man 14,1 g (0,1 Mol) 5-Nitrofurfural ein und kocht 3 Stunden unter Rückfluß. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt und mit Äthanol und Äther gewaschen. Man erhält 34,6 g (75 % der Theorie) 3-(5'-Nitro-2'-furfurylidien)-1-N-methyl-5-amino-oxindol-toluolsulfonat vom Schmelzpunkt 214 - 218° C.

Beispiel 10:



2159362

96

8,8 g (0,05 Mol) 5-Methylamino-1-N-methyl-oxindol (Schmelzpunkt 167 - 168° C; erhältlich durch Monomethylierung von 5-Amino-1-N-methyl-oxindol in bekannter Weise), werden in 150 ml Äthanol in Gegenwart von 40 ml konzentrierter Salzsäure heiß gelöst. Zum Reaktionsgemisch gibt man anschließend 7,1 g (0,05 Mol) 5-Nitrofurfural oder 12,1 g (0,05 Mol) 5-Nitrofurfuraldiacetat und erhitzt etwa 1 1/2 Stunden unter Rückfluß. Aus der zunächst klaren, tiefroten Lösung fallen allmählich rote Nadeln aus. Nach dem Abkühlen wird der Niederschlag gesammelt, mit Äther gewaschen und getrocknet. Das 3-(5'-Nitro-2'-furylidien)-1-N-methyl-5-methylamino-oxindol vom Schmelzpunkt >330° C wird in einer Ausbeute von 13,7 g (82 % der Theorie) erhalten.

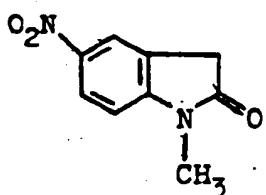
Le A 13 629

- 26 -

309824/1119

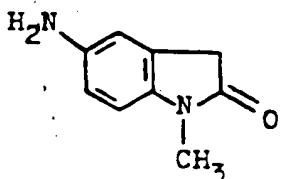
Beispiel 11 (Herstellung von substituierten Amino-oxindolen):

a)



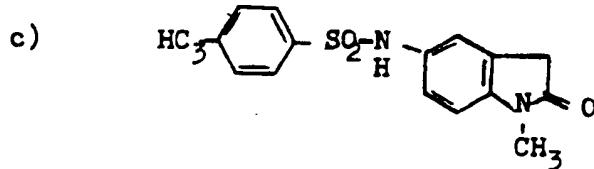
147 g (1 Mol) 1-N-Methyloxindol werden bei 20 - 25°C in 500 ml konzentrierter Schwefelsäure gelöst. Schon während des Lösevorganges tropft man innerhalb von 90 Minuten 211 g eines Gemisches aus 33 % Salpetersäure und 67 % Schwefelsäure (entspricht 69,5 g  $\text{HNO}_3$ ) zu. Anschließend steigert man langsam die Temperatur und führt 2 Stunden bei 50°C. Danach wird das Reaktionsgemisch vorsichtig in 5 Liter Eiswasser gegossen. Das ausgefallene 5-Nitro-1-N-methyl-oxindol wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Methylglycol umkristallisiert. Es fällt in 75 % Ausbeute der Theorie an (144 g) und schmilzt bei 198 - 200°C.

b)

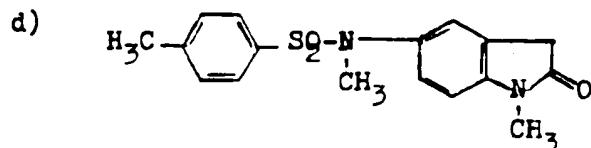


288 g (1,5 Mol) 5-Nitro-1-N-methyl-oxindol werden in einem 1,3 Liter fassenden Autoklaven mit 500 ml Athanol und 15 g

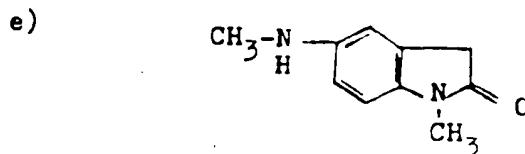
Raney-Nickel versetzt. Bei 60°C und 40 atü wird hydriert, bis kein Wasserstoff mehr aufgenommen wird. Das Reaktionsgemisch wird zum Sieden erhitzt und der Katalysator abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert das rohe 5-Amino-1-N-methyl-oxindol aus, das aus Wasser umkristallisiert bei 122 - 124°C schmilzt. Ausbeute 82 % der Theorie.



162 g 1 Mol 5-Amino-1-N-methyloxindol werden in 1 Liter Dioxan mit 88 g (1,05 Mol) Natriumhydrogenkarbonat versetzt. Zu dem Gemisch tropft man eine Lösung von 191 g (1 Mol) p-Toluolsulfatchlorid in 400 ml Dioxan, wobei  $\text{CO}_2$  entweicht. Man erwärmt 2 Stunden auf 50 bis 60°C, kühlt ab, saugt die ausgefallenen Kristalle ab und wäscht sie mit Wasser. 295 g (93,5 % der Theorie)  $\beta$ -Tosylamino-1-N-methyloxindol vom Schmp. 221 - 223°C werden erhalten.



316 g (1 Mol) der unter c) erhaltenen Verbindung werden bei Zimmertemperatur (etwa 20°C) in einer Lösung von 40 g (1 Mol) NaOH in 1,8 Liter Wasser gelöst. Zu der filtrierten Lösung tropft man 126 g (1 Mol) Dimethylsulfat, wobei der pH-Wert auf 7 sinkt. Die ausgefallenen Kristalle werden mit Wasser gewaschen. 390 g feuchtes 5-Tosyl-methylamino-1-N-methyloxindol werden erhalten.

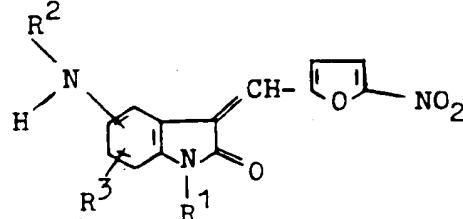


Die 390 g des unter d) erhaltenen Produktes werden in 200 ml Eisessig mit 540 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt, wobei die Temperatur auf 60 - 70° C steigt. Nach etwa 2 Stunden Röhren bei 80° C giesst man das Gemisch in 3 Liter Eiswasser und stellt die Lösung mit Natronlauge schwach alkalisch. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und getrocknet. 152 g (86 % der Theorie) 5-Methylamino-1-N-methyloxindol werden erhalten, die aus Äthanol (unter Zusatz von Aktivkohle und Natriumdithionit) unkristallisiert bei 167 bis 168° C schmelzen.

Die übrigen erfindungsgemäss verwendbaren 1-N-substituierten und an der Aminogruppe substituierten Ausgangsstoffe können unter den gleichen Bedingungen (Molverhältnisse, Lösungsmittel, Temperaturen, Isolierung usw.) aus entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

## Patentansprüche:

### 1.) Nitrofuranderivate der Formel

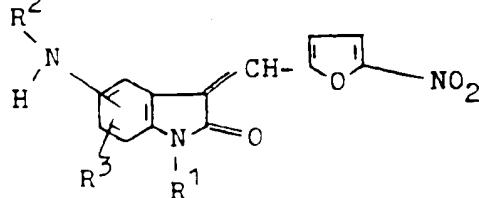


worid

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest stehen und  $R^3$  für Wasserstoff, Alkyl oder Halogen steht,

und deren Salze.

## 2.) Verfahren zur Herstellung von Nitrofuranderivaten der Formel $R^2$



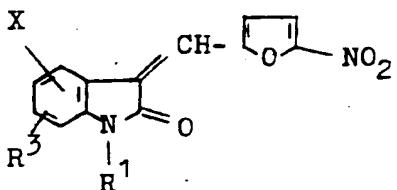
in welcher

$R^1$  und  $R^2$  gleich oder verschieden sein können und für Wasserstoff oder einen gegebenenfalls substituierten aliphatischen oder cycloaliphatischen Rest stehen und  $R^3$  für Wasserstoff, Alkyl oder Halogen steht,

und deren Salzen,

dadurch gekennzeichnet, daß man

a) Nitrofuranderivate der Formel



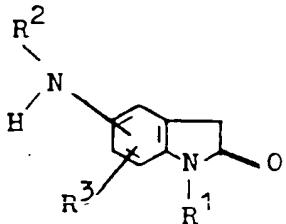
in welcher

$R^1$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben und  
X einen durch Hydrolyse in die  $-NH^R^2$ -Gruppe, worin

$R^2$  die oben angegebene Bedeutung hat, überführbaren  
Rest bedeutet,

hydrolysiert und aus dem erhaltenen Salz gegebenenfalls die  
freie Base herstellt und die freie Base gegebenenfalls in ein  
Salz umwandelt oder

b) Amino-oxindole der Formel



in welcher

$R^1$ ,  $R^2$  und  $R^3$  die oben angegebene Bedeutung haben,

mit 5-Nitrofurfural oder einem seiner reaktionsfähigen  
funktionellen Derivate kondensiert und gegebenenfalls aus  
dem erhaltenen Salz in üblicher Weise die Base freisetzt und  
gegebenenfalls aus der freien Base ein Salz herstellt.

2159362

38

3.) Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Nitrofuranderivat gemäß Anspruch 1.

4.) Verfahren zur Herstellung von chemotherapeutischen Mitteln, dadurch gekennzeichnet, daß man Nitrofuranderivate, gemäß Anspruch 1 mit inerten nicht-toxischen pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen vermischt.

5.) Verwendung von Nitrofuranderivaten gemäß Anspruch 1 als Mittel zur Förderung des Wachstums und zur Verbesserung der Futterverwertung.

6.) Tierfutter, Tierfutterkonzentrate und Vitamine und/oder Mineralsalze enthaltende Futterzubereitungen, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einem Nitrofuranderivat gemäß Anspruch 1.

7.) Verfahren zur Behandlung von durch Mikroben hervorgerufenen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man Nitrofuranderivate gemäß Anspruch 1 Menschen oder Tieren appliziert, die an durch Mikroben hervorgerufenen Erkrankungen erkrankt sind.

⑩

Int. Cl.: A 61 k, 27/00

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES PATENTAMT



⑪

Deutsche Kl.: 30 h, 2/36

⑫

## Offenlegungsschrift 2 159 363

⑬

Aktenzeichen: P 21 59 363.5

⑭

Anmeldetag: 30. November 1971

⑮

Offenlegungstag: 14. Juni 1973

Ausstellungsriorität: —

⑯

Unionspriorität

⑰

Datum: —

⑱

Land: —

⑲

Aktenzeichen: —

⑳

Bezeichnung:

Antimikrobielle Mittel

㉑

Zusatz zu:

—

㉒

Ausscheidung aus:

—

㉓

Anmelder:

Bayer AG, 5090 Leverkusen

Vertreter gem. § 16 PatG: —

㉔

Als Erfinder benannt:

Scheer, Martin, Dr., 5600 Wuppertal;  
Berendes, Otto, Dr., 4047 Dormagen

DT 2 159 363